

University of Groningen

The significance of serum matrix metalloproteinase 3 in patients with early rheumatoid arthritis

Posthumus, Marcel Desiderius

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2004

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Posthumus, M. D. (2004). *The significance of serum matrix metalloproteinase 3 in patients with early rheumatoid arthritis*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 9

Samenvatting

Marcel D. Posthumus

SAMENVATTING

Reumatoïde artritis (RA) is een aandoening die voorkomt bij 0,5-1% van de bevolking en die gekenmerkt wordt door een chronische ontsteking van meerdere gewrichten (polyartritis). Behalve een symmetrische artritis van kleine hand- en voetgewrichten zijn ook grote gewrichten vaak aangedaan. Daarnaast komen extra-articulaire verschijnselen, zoals reuma-noduli frequent voor.

Naast de tekenen van ontsteking ontstaat er bij de meeste patiënten helaas ook schade aan het bot en het kraakbeen. Vooral dit laatste gaat gepaard met misvormingen en handicaps.

De zogenaamde matrix metalloproteinasen (MMPs) blijken een belangrijke rol te spelen in dit proces van de gewrichtsbeschadiging. Het zijn enzymen (zink bevattende proteasen), die belangrijke onderdelen van de matrix van kraakbeen en bot, zoals proteoglycanen en collagenen, afbreken. Op dit moment zijn er in de mens 23 MMPs beschreven.

Aan het MMP-3 wordt een belangrijke rol toebedacht omdat het vele onderdelen van de matrix op belangrijke plaatsen kan splitsen en het enzym duidelijk aanwezig is in het ontstoken gewricht. Bovendien is het in het bloed meetbaar en op die manier zou het wellicht als indicator gebruikt kunnen worden voor de mate van ontstekingsactiviteit en gewrichtsbeschadiging.

De laatste jaren is de behandeling van patiënten met RA enorm veranderd. Meer uitleg/informatie, intensievere begeleiding, maar met name een snellere behandeling met veel betere geneesmiddelen heeft de prognose sterk verbeterd. Voor een dergelijke vroege behandeling is het belangrijk om vooral patiënten met een ernstig, agressief beloop snel op te sporen en te behandelen. Maten ("markers") van ziekteactiviteit, zoals het aantal ontstoken gewrichten of de "bloedbezinking" (BSE), en maten van gewrichtsbeschadiging, zoals de op röntgenfoto's waarneembare schade, spelen daarbij een belangrijke rol. Ook het effect van een behandeling wordt mede beoordeeld op grond van deze maten. Markers die gemakkelijk te meten zijn (bijv. in het bloed) en die een directe en goede afspiegeling geven van wat er precies in het ontstoken gewricht gebeurt zijn dan essentieel.

Het MMP-3 zou een dergelijk hulpmiddel kunnen zijn omdat het ter plekke, in het ontstoken gewricht, wordt geproduceerd. Het zou op die manier een directe afspiegeling kunnen zijn van het locale proces van ontsteking en schade. Dit in tegenstelling tot de op dit moment veel gebruikte "bloedbezinking" (BSE) en het C-reactive protein (CRP) -gehalte. Deze laatste twee markers worden via een indirecte weg door de lever geproduceerd o.i.v. zogenaamde cytokinen, die afkomstig zijn vanuit het ontstoken gewricht. Dergelijke cytokinen worden ook

verhoogd aangemaakt bij andere vormen van ontsteking, zodat bijvoorbeeld ook infecties e.d. de BSE of het CRP kunnen doen stijgen.

Doel van het onderzoek (hoofdstuk 1)

Ons onderzoek heeft zich vooral toegespitst op het belang van het serum MMP-3 bij patiënten met een recent gediagnosticeerde RA. De gegevens werden verkregen tijdens een prospectief follow-up onderzoek. Bij insluiting in het onderzoek hadden alle patiënten < 1 jaar gewrichtsklachten.

In **hoofdstuk 2** wordt een algemeen overzicht gegeven van de MMPs en de wijze waarop zij geproduceerd, geactiveerd en geremd worden. Naast de fysiologische betekenis wordt ook hun belang bij diverse aandoeningen, maar vooral bij RA besproken.

In **hoofdstuk 3** wordt de relatie beschreven tussen het serum MMP-3 en de ontwikkeling van radiologische waarneembare schade bij patiënten met een recent gediagnosticeerde RA.

Het serum MMP-3 gehalte, gemeten bij aanvang bleek geassocieerd te zijn met de ontwikkeling van radiologisch waarneembare schade en was vooral een indicator voor kraakbeenverlies.

In **hoofdstuk 4** is een studie beschreven waarin de patiënten 3 jaar lang zijn gevolgd en waarin gekeken is naar de relatie tussen het serum MMP-3 en proces variabelen (zoals het aantal ontstoken gewrichten, de BSE, het CRP, de disease activity score (DAS)) en uitkomstvariabelen (zoals de radiologische scores, waarmee de mate van gewrichtsbeschadiging in getal wordt uitgedrukt). Daarbij is, voor een goede vergelijking, de oppervlakte onder de curve (“area under the curve”= AUC) berekend van de diverse procesvariabelen (markers). Op die manier wordt een maat verkregen die de totale productie gedurende een bepaalde periode (bijv. 6 maanden) weergeeft. Een dergelijke berekening van een proces variabele is vervolgens goed te vergelijken met een uitkomst variabele zoals de mate van afwijkingen op een röntgenfoto.

Serum MMP-3 AUC bleek geassocieerd te zijn met markers voor ziekteactiviteit zoals de CRP AUC , BSE AUC , aantal gezwollen gewrichten AUC en de DAS AUC . Van de radiologische scores bleek vooral de gewrichtsspleetversmalling (een maat voor kraakbeenverlies) geassocieerd te zijn met de serum MMP-3 AUC .

In **hoofdstuk 5** wordt een studie beschreven waarin gekeken is naar het effect van sulphasalazine (SSZ) of de combinatie SSZ/methotrexaat (MTX) op de serum MMP-3 spiegels. SSZ en MTX zijn belangrijke disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), medicamenten die de potentie hebben de activiteit

van de ontsteking in de gewrichten en de progressie van gewrichtsschade te remmen.

Serum MMP-3 spiegels bleken te dalen bij patiënten die goed reageerden op SSZ of de combinatie SSZ/MTX. In de groep die goed reageerde op SSZ daalde het CRP sneller dan het serum MMP-3.

In **hoofdstuk 6** is gekeken naar het serum MMP-3 in vergelijking met het CRP gedurende perioden met- en perioden zonder radiologische progressie.

Ook in deze studie bleken het serum MMP-3 en het CRP nauw gecorreleerd te zijn. Bovendien bleken er geen verschillen te zijn tussen het serum MMP-3 en het CRP wat betreft hun betekenis voor het vervolgen van de progressie van radiologische schade.

In **hoofdstuk 7** is een studie beschreven betreffende MMP-1 and MMP-3 promoter polymorfismen. In de promoter van het gen voor MMP-1 en MMP-3 zijn polymorfismen (kleine verschillen) beschreven welke, in ieder geval in het laboratorium (in vitro), van belang lijken te zijn. Bijvoorbeeld op positie -1171 in de MMP-3 promoter kunnen of 5 of 6 adeninen voorkomen. De 5A variant zou, tenminste in vitro, méér gen product (mRNA) tot expressie brengen. Meer gen product zou kunnen leiden tot meer MMP-3, meer destructie en op die manier zou het MMP-3 promoter polymorfisme een prognostische factor voor destructie kunnen zijn.

In deze studie met 448 RA patiënten werd geen associatie tussen deze promoter polymorfismen en ziekteactiviteit en/of ernst bij presentatie gevonden. Ook radiologische schade en/of progressie waren niet geassocieerd met deze promoter polymorfismen.

Samenvattend kan het volgende geconcludeerd worden:

- De initiële serum MMP-3 spiegel is een prognostische factor voor het ontstaan van radiologische schade (hoofdstuk 3)
- De initiële en cumulatieve serum MMP-3 spiegels zijn gecorreleerd met radiologische progressie en vooral met gewrichtsspleetversmalling (hoofdstuk 3 en 4)
- Het serum MMP-3 is gecorreleerd met andere markers van ziekteactiviteit zoals de BSE, het CRP, het aantal ontstoken gewrichten en de disease activity score (hoofdstuk 4)
- Het serum MMP-3 daalt bij patiënten die goed reageren op een behandeling met SSZ of de combinatie SSZ/MTX. In de SSZ monotherapie responders daalt het serum MMP-3 trager dan het CRP (hoofdstuk 5)

- Het serum MMP-3 en het CRP zijn nauw gecorreleerd (hoofdstuk 4 en 6) en er zijn geen verschillen tussen het serum MMP-3 en het CRP wat betreft de monitoring van radiologische progressie (hoofdstuk 6)
- MMP-1 en MMP-3 promoter polymorfismen zijn niet geassocieerd met ziekte activiteit en/of ernst bij presentatie. Ook radiologische schade en/of progressie daarvan zijn niet geassocieerd met deze promoter polymorfismen. De MMP-3 promoter polymorfismen 5A/6A en 6A/6A zijn geassocieerd met een hoger serum MMP-3 relatief t.o.v. CRP (hoofdstuk 7).

Kortom:

1. Serum MMP-3 is een marker voor ziekteactiviteit en radiologische schade/progressie
2. Serum MMP-3 is niet beter als instrument voor de monitoring van ziekteactiviteit en radiologische progressie dan het CRP, waarschijnlijk omdat deze twee markers onderling nauw gecorreleerd zijn
3. MMP-3 (en MMP-1) promoter polymorfismen zijn klinisch niet van groot belang voor RA patiënten.

TOEKOMSTIG ONDERZOEK

In de afgelopen jaren is, wereldwijd veel onderzoek gedaan in de richting van de rol van de MMPs in het algemeen en naar het nut van het meten van systemische MMP spiegels als markers van ziekteactiviteit en gewrichtsschade bij RA. Tegelijkertijd is ook MMP-remming als medicamenteuze interventie onderzocht, niet alleen bij gewrichtsaandoeningen maar vooral ook in de oncologie. Helaas zijn de resultaten tot nu toe teleurstellend gebleken (zie hoofdstuk 2).

Het huidige onderzoek lijkt zich steeds meer toe te spitsen op remming van de zogenaamde signaal transductie routes. Deze routes regelen de signaal overdracht vanaf de celmembraan naar het genetisch materiaal in de kern van de cel (zie hoofdstuk 2 en 7). Via die weg kan de productie van vele pro-inflammatoire cytokinen, maar ook van vele MMPs worden beïnvloed. Specifieke remming van deze routes kan echter, naast beïnvloeding van de ontsteking en destructie, ook belangrijke andere effecten hebben. Bijvoorbeeld ook de productie van traditionele indicatoren van ziekteactiviteit en gewrichtsschade, zoals de BSE en het CRP, verlopen via vergelijkbare routes.

Ons toekomstig onderzoek spitst zich toe op de “signal transduction pathways” in vroege RA, niet alleen m.b.t. de effecten op ziekteactiviteit en gewrichts-destructie, maar ook wat betreft de effecten op markers van deze processen.